

16Luglio

I problemi neurologici nei bambini con COVID-19 sono differenti da quelli degli adulti

(parte prima: le evidenze cliniche)

Viviamo in un mondo di adulescenti.

Molteplici segnalazioni, sia negli adulti che nei bambini, hanno associato il COVID-19 a una varietà di *insulti neurologici* centrali e periferici, che vanno da sintomi lievi come *mal di testa e anosmia*, a manifestazioni gravi come *ictus, convulsioni ed encefalopatia*. Sebbene possano esserci dei punti in comune tra gli effetti della SARS-CoV-2 sulla popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, diventa sempre più evidente che questa malattia colpisce adulti e bambini in modo diverso.

Mentre il sistema nervoso dell'adulto è "prevalentemente" focalizzato sul controllo omeostatico delle funzioni, il "*cervello pediatrico*" è in continuo sviluppo e può pertanto esporre nel corso del tempo *potenziali bersagli* all'azione del virus, con probabili aperture di *finestre di suscettibilità* ai vari meccanismi infettivi e post-infettivi del danno neurologico riconducibile al COVID-19.

Pertanto l'azione virale al contrario del *cervello adulto* va monitorata non soltanto nell'immediato ma in un arco temporale molto più esteso che copra tutto il neurosviluppo. I latini non vedevano la maturità come un traguardo, ma come un percorso, lungo una vita. (adulto. dal lat. [adúltus] crescere)

Per definire quanto ampia sia questa suscettibilità pediatrica è pertanto necessario un approccio rapido e pragmatico che consenta di comprendere e definire la *prevalenza*, i *fenotipi*, la *fisiopatologia* e le *implicazioni prognostiche* delle sindromi neurologiche COVID-19 correlate attraverso un approccio multicentrico.

Questo è quanto sta realizzando il **Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID)** coordinato da **Jenifer Frontera** *del Dipartimento di Neurologia, NYU School of Medicine*, attraverso una strategia metodologica che prevede interventi a tre livelli:

Il livello 1 consiste in una raccolta di elementi di dati anamnestici comuni (CDE) mirata, pragmatica, a basso costo e osservativa, che può essere avviata immediatamente in molti centri che consenta una rapida revisione senza richiedere nessun consenso informato.

Il livello 2 si basa su valutazioni prospettiche degli esiti funzionali e cognitivi con una raccolta di *dati clinici, di laboratorio e radiografici* più dettagliati che richiedono il consenso informato.

Il livello 3 sovrappone i livelli 1 e 2 con studi sperimentali molecolari, elettrofisiologici, patologici e di imaging con valutazione dei risultati longitudinali e andrebbe sviluppato in centri specializzati.

Attualmente è in attività un nucleo pediatrico multicentrico di **livello 3** che sta sviluppando uno studio incentrato su pazienti di età **<18 anni**.

L'obiettivo primario è definire *la prevalenza complessiva di complicanze neurologiche tra i pazienti COVID-19 ospedalizzati*, calcolata da stime aggregate di ciascun risultato neurologico diviso per il censimento medio di pazienti positivi COVID-19 durante il periodo di studio.

Gli esiti secondari includono: in ospedale, *mortalità a 30 e 90 giorni*, punteggio Rankin modificato per la dimissione, sopravvivenza senza ventilazione,

Soltanto nel primo mese di attività il consorzio **GCS-NeuroCOVID** è stato in grado di reclutare **71 siti di studio per adulti**, in rappresentanza di 17 paesi e 5 continenti e **34 siti di studio di pediatria**.

Questa è una delle prime collaborazioni di ricerca globale su larga scala progettata secondo i criteri dell'urgenza per valutare eventi neurologici acuti nel contesto di una pandemia. L'approccio innovativo e pragmatico dello studio a più livelli sta consentendo il rapido reclutamento e coinvolgimento di numerosi siti in tutto il mondo, di fatto rappresenta un approccio ottimale per acquisire dati neurologici critici in tempo reale per definire strategie di trattamento condivise.

I primi risultati sembrano confermare l'idea che il **COVID-19 infantile grave** a differenza della popolazione adulta, in cui predomina la malattia polmonare, **sembra più caratterizzato da una risposta infiammatoria immuno-mediata**, con o senza MIS-C associata

Il team di **JE Lin** della **Columbia University** in una revisione dei registri della **Columbia University Irving Medical Center Institutional Review Board** riporta che

82 bambini (di età compresa tra 5 giorni e 18 anni) ricoverati tra l'11 marzo e il 10 giugno 2020 con prove confermate di laboratorio di COVID-19, **35** (43 %) hanno sviluppato sintomi neurologici.

I sintomi più comuni includevano

- mal di testa** (n = 12, 34 %)
- ffaticamento o malessere** (n = 9, 25 %)
- stato mentale alterato** (n = 8, 23 %)
- debolezza** (n = 5, 14 %),
- sequestro** (n = 4, 11 %).

3 pazienti hanno presentato con paralisi del VI nervo cranico. Due di questi pazienti avevano anche ipertensione endocranica.

Solo **2** pazienti hanno riportato disgeusia o ageusia

Solo **1** paziente ha avuto un ictus.

Va notato che l'età media dei pazienti era di **9 anni** (IQR 4-15), che possono influenzare i tipi di sintomi che questi pazienti e i loro genitori possono descrivere.

Tra i pazienti con sintomi neurologici

12 (34%) avevano evidenza PCR di infezione attiva da SARS-CoV-2

19 (54%) avevano un test anticorpale positivo

4 (11%) erano contemporaneamente positivi alla PCR e agli anticorpi.

Tra i pazienti privi di sintomi neurologici

32 (68%) hanno riscontrato l'infezione esclusivamente tramite PCR SARS-CoV-2

6 (13%) hanno avuto un test degli anticorpi positivo

9 (19%) hanno avuto entrambi i test contemporaneamente positivi.

Nessun bambino (0/10)

aveva CSF positivo per RNA virale tramite test PCR.

32 (68%) hanno rilevato l'infezione esclusivamente tramite PCR SARS-CoV-2,

6 (13%) hanno avuto un test anticorpale positivo

9 (19%) hanno avuto entrambi i test contemporaneamente positivi.

Le malattie sottostanti del SNC o del SNP potrebbero essere esacerbate attraverso percorsi fisiopatologici che coinvolgono infiammazione, attivazione della microglia, o infezioni virali o batteriche concomitanti.

Conclusioni

L'impatto a lungo termine sul neurosviluppo dopo il COVID-19 merita ulteriori indagini. La tempistica per la risoluzione del danno neurologico e l'emergenza della disfunzione a lungo termine, se presente, è ancora in gran parte poco chiara, poiché questa malattia è nota al mondo da meno di un anno. Col passare del tempo e ampliando la nostra comprensione di questa malattia proteiforme, si potranno proporre un trattamento efficace per i loro sintomi che informazioni sulla loro prognosi.

Domani: parte seconda: fisiopatologia

Riferimenti:

- Frontera J et al. GCS-NeuroCOVID Study. Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Study Design and Rationale. Neurocrit Care. 2020 Aug;33(1):25-34.
- Lin JE et al. Neurological issues in children with COVID-19. Neurosci Lett. 2021 Jan 19;743:135567.